

PAPEL DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO EN EL ESTADO DE ÁNIMO

Rafael Sirera Pérez¹, Andrés González Molina² y Carlos Camps Herrero¹

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario. Valencia

²Unidad de Inmunología Experimental. Hospital Universitario La Fe. Valencia

INTRODUCCIÓN

La relación entre el Cáncer y el estado de ánimo ha sido sugerida desde la antigüedad mientras que la relación entre el sistema inmunológico y el estado de ánimo se descubrió o caracterizó ya en el siglo XX. Antes de adentrarnos en el papel que juega el sistema inmunológico en el estado de ánimo debemos repasar brevemente como el estado de ánimo condiciona la presencia de ciertos mediadores fisiológicos que en última instancia van a repercutir sobre el sistema inmunológico y viceversa. Selye denominó estrés al conjunto de alteraciones fisiológicas que observó en ratas de laboratorio tras realizar experimentos de ejercicio físico extenuante y postuló que eran una consecuencia de la co-activación del sistema simpático-adreno-medular (SAM) y el eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal (HPA). De este modo, la respuesta general de adaptación se plantea así como una de las características fundamentales desarrollada a lo largo del proceso evolutivo para el mantenimiento de la supervivencia. Este mecanismo adaptativo involucra un conjunto de reacciones inespecíficas que ocurren ante la exposición a situaciones amenazantes, entre las que se encuentran la liberación de adrenalina, noradrenalina y cortisol con el fin de proveer energía con el propósito de hacer frente a las demandas externas.

SISTEMA INMUNOLÓGICO: CÉLULAS Y CITOCINAS

El sistema inmunológico es una compleja red, por una lado de células y moléculas solubles y por otro lado de diversos órganos y tejidos, los cuales se estructuran y coordinan de forma

dinámica con el fin de mantener a los seres vivos a salvo de invasiones o colonizaciones por otros seres vivos (más comúnmente microorganismos patógenos). La efectividad del sistema inmunológico es sorprendentemente alta si tenemos en cuenta que funciona como un tejido pero sin disponer de parénquima propio, basándose la comunicación intercelular mediante moléculas solubles o mediante enlaces transitorios en la superficie celular. Los leucocitos son las células del sistema inmunológico. Estas células no están asociadas a ningún órgano o tejido y se encuentran generalmente en la circulación sanguínea o sistema linfático. Todas las células sanguíneas proceden de precursores hematopoyéticos localizados en la médula ósea.

El sistema inmunológico protege a los organismos de las infecciones mediante tres estrategias claramente diferentes y que se ponen de manifiesto de forma ordenada en el tiempo:

- En primer lugar mantienen una barrera innata que dificulta o imposibilita la entrada al organismo de virus, bacterias, hongos, protozoos, etc.
- Si esta barrera se rompiera, la misma funcionalidad innata del sistema inmunológico, a través de células que no necesita del reconocimiento específico del microorganismo, se encargaría de eliminarlo del interior del organismo antes de que este pudiera causar una enfermedad.
- Si el patógeno consigue burlar la barrera innata se activa el segundo mecanismo celular y humoral, la respuesta adaptativa del sistema inmunológico, que si que es específica contra cada patógeno en particular. La respuesta adaptativa es mucho más potente y además tiene la peculiaridad de poseer “memoria”, sucesivas invasiones del mismo patógenos producirán directamente este tipo de respuesta sin necesidad de pasar previamente por las otras dos.

1. Inmunidad innata

La inmunidad innata está compuesta por células y mecanismos que defienden al organismo de la infección de agentes externos de forma inespecífica. Ello significa que la respuesta será por lo tanto genérica. Este tipo de inmunidad es la más antigua en la escala evolutiva y no confiere memoria y en este sentido, la inflamación es una de las primeras respuestas ante la infección o irritación de una zona. El proceso “per se” favorece el reclutamiento de células fagocíticas de tipo polimorfonuclear (mayoritariamente neutrófilos) mediante señales quimiotácicas (quimiocinas y citocinas). A su vez estos leucocitos producirán otros mediadores solubles que reclamarán al sitio de la inflamación a linfocitos, generándose de este modo una respuesta

adaptativa o adquirida. Otros factores producidos en el lugar de la inflamación como histamina o bradiquina sensibilizan a las terminaciones nerviosas del dolor de la zona y producen vasodilatación de zona para favorecer la llegada de células que migran de otras partes del organismo. La inflamación a su vez es una barrera física contra la infección pues en ella se favorece también la curación de las heridas y la fagocitosis de todos los productos de desecho originados durante la lucha contra el patógeno. El sistema del complemento es una cascada bioquímica que pertenece también a la inmunidad innata. Esta ruta metabólica está compuesto por muchas proteínas plasmáticas, la mayoría de origen hepático, que cuando funcionan coordinadamente se encargan de lisar microorganismos (citólisis) o de marcarlos para ser posteriormente fagocitados (opsonización).

2. Inmunidad adquirida

La inmunidad adaptativa o adquirida se desencadena cuando algún patógeno evade la acción del sistema inmune innato, o cuando el organismo posee ya memoria inmunológica ante un agente foráneo dado. La capacidad fundamental en la que reside la funcionalidad del sistema inmunológico adaptativo es la habilidad de reconocer lo propio, todas aquellas estructuras y moléculas que forman a cada organismo, y poderlo diferenciar exquisitamente de lo ajeno, los invasores. Este mecanismo es posible gracias a que las células propias exponen en su superficie autoantígenos. Para evitar la autoreactividad o autoinmunidad, durante la vida embrionaria, en los órganos linfoides primarios se seleccionan para la muerte celular aquellas poblaciones linfocitarias que serían autoreactivas (delección clonal).

Las células del sistema inmunológico adaptativo son un tipo especial de leucocitos, los denominados linfocitos. Éstos a su vez se subdividen en 3 grandes tipos, los linfocitos T, B y Natural Killer (NK), todos derivados de los mismos precursores hematopoyéticos y diferenciados a cada tipo en fases posteriores gracias al microambiente de los diferentes estromas en que se da lugar su maduración, el timo y la médula ósea. Cada tipo celular juega un papel completamente distinto en la respuesta inmunológica adaptativa. Una subpoblación de linfocitos T, los "T helper" o T4 son fundamentales para la coordinación y orquestación de la respuesta inmune adaptativa, principalmente reconociendo antígenos y potenciando el tipo de respuesta que sea más efectivo para combatir a cada tipo de microorganismo. Otra subpoblación de linfocitos T están implicados en la respuesta inmunológica de tipo celular, los llamados T8, que se encargan de la citotoxicidad y que es la forma más efectiva de combatir virus, parásitos intracelulares y células tumorales o aberrantes. Por otro lado los linfocitos B son los productores de los anticuerpos, unas moléculas solubles que reconocen específicamente antígenos y son muy efectivos para erradicar parásitos extracelulares como bacterias.

Estos linfocitos generalmente circulan en la sangre periférica como células “vírgenes”, que no han sido primadas con ningún antígeno. Pero cuando se da el caso de alguna invasión microbiana, las células vírgenes que tengan esa especificidad antigénica serán primadas por el antígeno y se convertirán a en auténticas células efectoras y maduras. Tras la eliminación del patógeno, la mayor parte de las células primadas morirán y sólo quedará una pequeña población residual, que formará el “pool” de memoria ante un microorganismo dado.

3. Citocinas

Las citocinas son proteínas de secreción que actúan como mediadores de la comunicación entre células. Ejercen su acción de forma tanto autocrina (sobre sí mismas), como paracrina (entre células próximas dentro de un mismo tejido), o endocrina (entre células situadas en tejidos distintos). Ésta comunicación intercelular es indispensable para la función sincrónica de las células pertenecientes a los distintos tejidos y las presentes en los fluidos biológicos como la sangre. Sólo se sintetizan y liberan cantidades pequeñas de citocinas en cada ocasión, de manera muy controlada y en respuesta a estímulos locales muy específicos. Las citocinas se unen a receptores específicos en la superficie de las células y de esta unión se desencadena la respuesta fisiológica de las mismas. Además, los receptores de algunas citocinas son liberados por las células y actúan como tamponadores, bloqueando la acción de las citocinas.

Las primeras citocinas que se descubrieron son las que actúan como señales entre las células del sistema inmunológico y se agruparon en cuatro categorías, atendiendo a la célula productora: linfocinas, monocinas, interleucinas y factores de crecimiento. Actualmente se sabe que estas moléculas son mensajeros sobre células distintas de las inmunitarias y en otros muchos tipos de procesos biológicos; por ello se han agrupado bajo el nombre genérico de citocinas. Existen seis tipos principales de citocinas:

- Interleucinas
- Interferones
- Factores de necrosis tumoral
- Factores estimulantes de colonias
- Factores de transformación del crecimiento
- Factores de crecimiento.

4. El papel de las citocinas pro-inflamatorias

Las citocinas proinflamatorias son los mediadores solubles que fomentan y orquestan la llamada respuesta inflamatoria y son:

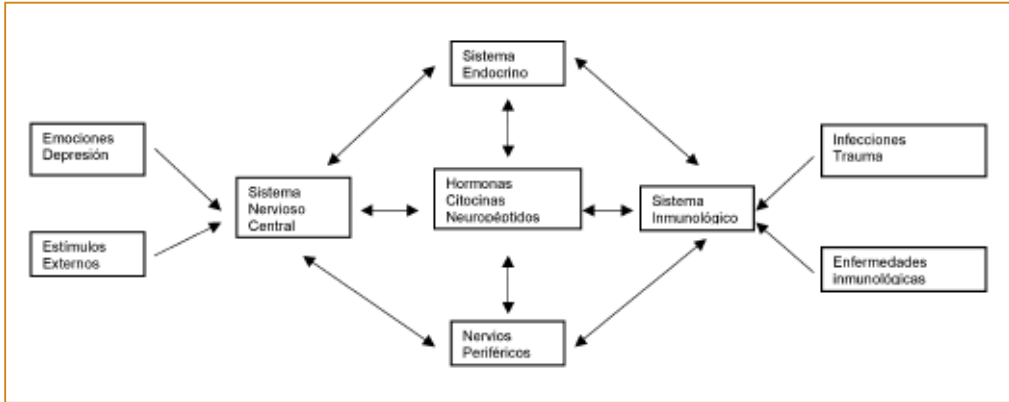
1. La Interleucina 1 (IL-1), que es fundamental en la regulación de la respuesta inmune y de la inflamación. Se descubrió como un producto de activación de monocitos y macrófagos, pero se vio que además participaba en la regulación y en la diferenciación de linfocitos B y T. Hay 2 tipos, la IL-1 alfa y la IL-1 beta, que son codificadas por genes diferentes pero poseen efectos similares ya que se unen al mismo receptor.
2. La Interleucina 6 (IL-6), regulador de la inflamación e inmunidad. Además se la considera como un enlace entre el sistema endocrino e inmunológico. Es producida por muchos tipos celulares completamente distintos como monocitos, macrófagos, células endoteliales, células musculares y células del estroma y epitelio endometrial. Además es producida por glándula endocrina como hipófisis y páncreas. Tiene 3 acciones bien definidas: modifica otras citocinas, activa células T y diferencia células B e inhibe el crecimiento de varias líneas celulares humanas.
3. El Factor de necrosis tumoral (TNF) es una citocina con un rango de efectos muy amplio, tanto beneficiosos como perjudiciales. Posee la capacidad de destruir ciertas líneas celulares e inicia la cascada de citocinas proinflamatorias y otros mediadores. Hay 2 tipos de TNF, el alfa, que es producido por neutrófilos, linfocitos activados, macrófagos y células NK; y el beta, que es producido sólo por linfocitos.

RELACIÓN E INTERACCIÓN ENTRE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO Y EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. EL EJE HIPOTÁLAMO-PITUITARIO-ADRENAL

El sistema nervioso central (SNC), el endocrino y el inmunitario son sistemas complejos que interactúan unos con otros (Figura 1). Las alteraciones inmunológicas, que son inducidas por eventos estresantes, pueden provocar efectos negativos sobre la salud de los individuos. Así por ejemplo, en los individuos estresados se ha observado que aumenta la susceptibilidad a padecer enfermedades infecciosas o modificarse la severidad de las mismas. Además en estos individuos el efecto de las vacunas no suele ser el deseado o incluso se puede dificultar la curación de las heridas. Otro aspecto muy interesante del desequilibrio sobre el sistema inmunológico que ejercen los eventos estresantes es un aumento de la producción de citocinas proinflamatorias y su espectro asociado de síndromes y enfermedades asociadas a la edad.

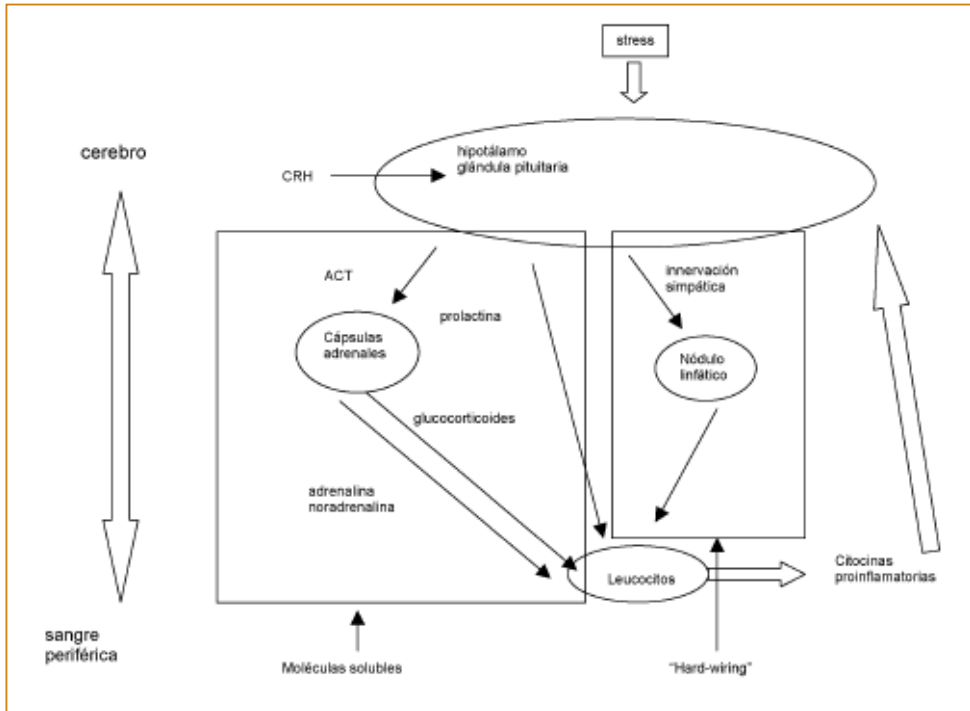
La modulación del sistema inmunológico por el SNC está mediada por una red multidireccional y compleja de señales entre el SNC, el endocrino y el inmunológico (Figura 2). El eje

Figura 1. Esquema de la posible interacción entre el Sistema Inmunológico y el Sistema Nervioso Central.



hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y el sistema nervioso autónomo proporcionan dos rutas clave para la regulación del sistema inmune: los estresantes pueden activar tanto el eje simpático-adrenal-medular (SAM) como el eje HPA y provocar la liberación de hormonas pituitarias y adrenales. Las hormonas inducidas por emociones negativas, catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) la adenocorticotropa (ACTH), el cortisol, la hormona del crecimiento y la prolactina, inducen cambios cualitativos y cuantitativos en el sistema inmunológico. Estas hormonas pueden ejercer su efecto sobre el sistema inmunitario porque casi todas las células del mismo tienen receptores específicos para las hormonas de los ejes HPA y SAM (Tabla 1). La modulación del sistema inmune se produce por dos mecanismos diferentes, por un lado la unión de las hormonas a sus receptores cognatos y por otro indirectamente a través de la desregulación del equilibrio que tiene que imperar en la producción de citocinas proinflamatorias. Las enfermedades de tipo inmunológico y las infecciosas, tales como el lupus eritematoso sistémico (SLE) y la neurosífilis, plantearon las primeras evidencias de que el sistema inmune podría estar involucrado en la fisiopatología de la depresión, dado que estas enfermedades se asocian a menudo con síntomas psiquiátricos. Originalmente, las evidencias más fuertes del rol de las citocinas en la depresión provienen de la observación clínica de pacientes que recibían inmunoterapia (Tabla 2), principalmente interferones, para el tratamiento de infecciones virales (por ejemplo, hepatitis) y cáncer. La administración de interferón se asocia con cambios afectivos y de comportamiento, incluido el desarrollo de episodios depresivos.

Figura 2. Mediadores implicados en la comunicación del Sistema Nervioso Central y el Sistema Inmunológico.



Otras evidencias que sugieren el rol potencial del sistema inmune en la depresión incluyen las observaciones de que los pacientes deprimidos muestran:

1. Elevados niveles de citoquinas proinflamatorias.
2. Elevados niveles de reactantes de fase aguda y marcadores de activación de las células inmunes.
3. Función inmune alterada.

Para entender el papel que juegan las citoquinas en la actividad cerebral es fundamental explicar el mecanismo por el que las citoquinas pueden afectar a la función neuronal, y se han postulado diversos mecanismos que no son excluyentes:

Tabla 1. Expresión de receptores hormonales en leucocitos.

HORMONA	EXPRESIÓN DE RECEPTORES EN CÉLULAS SISTEMA INMUNOLÓGICO	
	LINFOIDE	MIELOIDE
Glucocorticoides	Linfocitos T y B	Neutrófilos Monocitos y Macrófagos
Sustancia P	Linfocitos T y B	Eosinófilos Mastocitos Monocitos y Macrófagos
Neuropéptido Y	Linfocitos T y B	Células dendríticas Monocitos y Macrófagos
Hormona liberadora de corticotropina	Linfocitos T y B	Monocitos y Macrófagos
Prolactina	Linfocitos T y B Células NK	Granulocitos Monocitos y Macrófagos
Hormona del crecimiento	Linfocitos T y B Células NK	Monocitos y Macrófagos
Catecolaminas	Linfocitos T y B Células NK	Monocitos y Macrófagos
Serotonina	Linfocitos T y B Células NK	Monocitos y Macrófagos

- Transporte pasivo a la zona circunventricular.
- Unión al endotelio vascular y posterior liberación por parte del mismo de otros agentes (prostaglandinas, óxido nítrico) al interior del cerebro.
- Transporte activo a través de la barrera hematoencefálica.
- Activación periférica de las terminaciones nerviosas donde se ha producido la liberación de citocinas.

Generalmente las citocinas son secretadas por las células del sistema inmune y pueden modular la función del eje HPA pues en el cerebro se han localizado receptores para los mismos (Tabla 3). Además, muchos de estos mediadores no son sólo producidos por las células inmunológicas sino por las células de sostén del tejido nervioso, la glia e incluso las mismas neuronas (Tabla 3). Su función la ejercen como si fueran meros neurotransmisores.

Tabla 2. Efectos adversos sobre el SNC del uso terapéutico de citocinas.

TRATAMIENTO CON CITOCINA O ANTI-CITOCINA	ENFERMEDAD TRATADA	EFEECTO ADVERSO PSIQUIÁTRICO
Eritropoyetina	Anemia	Ninguno
Factor estimulador del crecimiento de colonias	Granulocitopenia	Ninguna
Interferón alpha	Hepatitis C Ciertas neoplasias	Fatiga, depresión, defectos cognitivos, psicosis, tendencia suicida
Interferón beta	Esclerosis múltiple	Fatiga, depresión, defectos cognitivos, psicosis, tendencia suicida
Factor de necrosis tumoral (TNF)	Ciertas neoplasias	Anorexia, fatiga
Interleucina 1 (IL-1)	Ciertas neoplasias desilusión	Somnolencia, confusión,
Antagonista de IL-1	Artritis reumatoide, lupus sistémico	Ninguna
Anti-TNF	Artritis reumatoide Transplantes	Ninguna

La comunicación entre el SNC y el inmunológico es bidireccional (Figura 1). Las citocinas producidas por las células del sistema inmunológicos pueden ejercer su acción sobre células del SNC pues estas también poseen receptores específicos para las mismas (Tabla 3). Además, las células del sistema inmunológico también son capaces de producir muchos de los mediadores producidos por el tejido nervioso (Tabla 4). Por ejemplo, la interleucina 1 (IL-1) provoca la síntesis de hormona estimulante de la síntesis de corticotropina (CRH) por el hipotálamo, induciéndose por consiguiente la síntesis de más hormonas del estrés y la desregulación del sistema inmunitario. Además, los mismos linfocitos pueden producir hormonas del estrés como la ACTH, prolactina y hormona del crecimiento. Pero la interacción a través de mediadores solubles no es la única posible. Las fibras nerviosas que innervan los órganos linfoides son otra vía de comunicación entre ambos sistemas, así se ha demostrado innervación simpática y parasimpática en los órganos linfoides. También se han identificado receptores en células del estroma de la médula ósea. Los ligandos para estos receptores pueden derivar de los nervios sensoria-

Tabla 3. Presencia de receptores y producción endógena de mediadores inmunitarios en el tejido del Sistema Nervioso Central.

CITOCINA		PRODUCCIÓN EN CEREBRO	RECEPTORES EN CEREBRO
Interferones	alpha	+	+
	beta	??	+
	gamma	+	+
Factores de necrosis tumoral	alpha	+	+
	beta	+	+
Interleucinas	IL-1	+	+
	IL-2	+	+
	IL-4	+	??
	IL-5	+	??
	IL-6	+	+
	IL-8	+	+
	IL-10	+	+
	IL-12	+	??

Tabla 4. Moléculas producidas por células del Sistema Inmunológico con actividad sobre el Sistema Nervioso Central.

Neurotransmisores y Neuropeptidos	Norepinefrina Serotonina Dopamina Acetilcolina Encefalinas Sustancia P Péptido vasoactivo intestinal Factor liberador de corticotropina Neuropéptido Y
Neurohormonas y Hormonas Adrenales	Hormona de Crecimiento Adenocorticotropa Prolactina Corticosteroides Epinefrina

les y autónomos que inervan los órganos linfoides o, en forma alterna, podrían provenir de los leucocitos circulantes.

ESTRÉS, SISTEMA INMUNITARIO Y CÁNCER

El estrés puede alterar la función del sistema inmune de forma que se pueda influenciar el desarrollo o crecimiento de las enfermedades neoplásicas (Tabla 5). Existen diversas líneas de evidencia:

1. El estrés psicológico puede alterar la función del sistema inmunitario (Tablas 6 y 7). Existen muchas evidencias de cómo el estrés puede alterar el sistema inmunitario a través de la innervación directa de los órganos linfoides por el SNC o mediante la liberación de mediadores solubles (citocinas y hormonas). Se ha observado que los sujetos sometidos a situaciones de estrés, aunque sean cortas y pasajeras experimentan defectos cualitativos y cuantitativos de la función del sistema inmune, como por ejemplo la disminución de la capacidad proliferativa in vitro de los linfocitos ante mitógenos, o el aumento del número de linfocitos con capacidad citotóxica y algunos cambios en el perfil de secreción de citocinas.
2. El sistema inmunológico juega un papel importante en la regulación del crecimiento tumoral. Ya Burnet postuló la idea de que el sistema inmunológico, no sólo se encargaba de eliminar del organismo agentes infecciosos, sino que también realizaba una vigilancia activa

Tabla 5. Relación entre tipos de cáncer y efectos psicológicos.

TIPOS DE CÁNCER	IMPLICACIÓN DE LA PSICONEUROINMUNOLOGÍA
Genéticos (susceptibilidad hereditaria)	Poca relevancia
Inducidos por carcinógenos químicos (pulmón, colon...)	Poca relevancia
Inducidos por cambios hormonales (mama, próstata...)	Media relevancia
Inducidos por agentes infecciosos (cervix, linfoproliferativos, EBV, Kaposi...)	Mucha relevancia

Tabla 6. Ejemplos de estudios en animales de experimentación sobre los efectos que tiene el estrés sobre la funcionalidad del Sistema Inmunológico.

TIPO DE ESTUDIO	EFECTO SOBRE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO
Células esplénicas procedentes de ratón estresado por sonido	Disminución Proliferación Linfocitaria Disminución Actividad NK
Células esplénicas procedentes de ratón estresado por movimiento rotacional	Disminución O6-metil-transferasa Disminución capacidad reparadora DNA
Ratas estresadas por shock eléctrico con tumores implantados	Disminución Proliferación linfocitaria Disminución Secreción de IL-2, IFN-gamma Aumento Tamaño Tumoral Disminución Supervivencia
Ratas estresadas por natación con tumores implantados y sensibles a actividad NK	Disminución Actividad NK Aumento Tamaño Tumoral Aumento Metástasis
Ratas estresadas por aislamiento con tumores implantados	Disminución Inmunidad Celular Aumento Tamaño Tumoral Aumento Angiogénesis Aumento Metástasis

contra la aparición de células neoplásicas. De ello se encarga la parte del sistema inmunológico que desarrolla la inmunidad celular. Un ejemplo de la importancia que desempeña el sistema inmunológico lo tenemos en los individuos sometidos a terapia inmunosupresora o las personas inmunodeficientes, donde se evidencia mayor riesgo de padecer neoplasias. Además se han diseñado estrategias basadas en la potenciación del sistema inmunológicos para combatir ciertos tipos de tumores.

- Los cambios inmunológicos ante el estrés son del tipo y magnitud que puede influenciar el desarrollo de los tumores y la aparición de las metástasis. Muchas de las citocinas que se producen en situaciones de estrés, junto con la migración de células y mediadores inflamatorios en el lugar del desarrollo tumoral son moléculas y mediadores que pueden activar el ciclo celular y por tanto favorecer la multiplicación de las células tumorales. Se cree que en las situaciones de estrés se puede romper este equilibrio y favorecer el desarrollo y la metástasis tumoral.

Tabla 7. Ejemplos de estudios en humanos sobre los efectos que tiene el estrés sobre la funcionalidad del Sistema Inmunológico.

TIPO DE ESTUDIO	EFECTO SOBRE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO
Mujeres recién enviudadas	Aumento del cortisol plasmático Disminución Proliferación ante PHA Reducción Actividad NK
Mujeres recién divorciadas	Disminución cuantitativa y cualitativa del sistema inmunológico periférico Disminución proliferación ante mitógenos Disminución de efectores CD4 Reducción actividad NK
Cuidadores de enfermos de Alzheimer	Elevación plasmática de neuropéptido Y Disminución de actividad NK
Parejas de seropositivos para el virus del sida	Disminución de actividad NK Disminución de actividad citotóxica CD8
Estudiantes en época de exámenes	Disminución de actividad NK
Pacientes con depresión	Disminución de Número y Actividad NK Leucocitosis (Granulocitos)
Pacientes diagnosticados con cáncer de mama y resecable	Disminución Capacidad Lítica de NK Menor Respuesta de NK a Interferones Disminución de la Capacidad Proliferativa de PBMC a lectinas y anti-CD3

- Las intervenciones terapéuticas para reducir el estrés pueden influir el curso de la enfermedad neoplásica (Tabla 8). La reducción del estrés mediante la provisión de ayuda social se ha asociado con una mejoría en el curso de la enfermedad neoplásica. Por ejemplo en un estudio con mujeres aquejadas de cáncer de mama metastático se pudo apreciar un aumento significativo de la supervivencia global de 18 meses en aquellas con apoyo social. En otro estudio con mujeres con melanoma también se apreció un aumento de la supervivencia y una disminución de las recaídas después de 6 años de seguimiento.

Tabla 8. Ejemplos del efecto de las Intervenciones Psicológicas sobre el curso de la enfermedad neoplásica.

TIPO DE INTERVENCIÓN	EFECTO FISIOLÓGICO
Aumento de la ayuda psico-social a enfermos con cáncer de mama	Disminución de la aparición de metástasis Aumento de la supervivencia
Psicoterapia en pacientes con cáncer de mama resecado	Mejora psicológica Normalización de funciones inmunes Mayor tiempo a la recaída
Pacientes con melanoma que recibieron terapia de grupo	Menor tasa de recaída Disminución de la mortalidad

CONCLUSIONES

Las interacciones entre el sistema inmunológico y el nervioso, y su acción sobre el estado de ánimo, especialmente en el cáncer, conforman un contexto de investigación multidisciplinar que incluye aportaciones desde la oncología, la neurobiología, la inmunología y la psicología. En los últimos años el papel de las citocinas en la aparición y desarrollo de diversas patologías está adquiriendo peso. Los efectos de las alteraciones en el sistema nervioso central, el endocrino y el inmunitario, especialmente su relación con los estados de ánimo, podrían esclarecer la susceptibilidad personal y la evolución particular de la enfermedad en algunos grupos de pacientes. Además, el esclarecimiento a nivel molecular de los múltiples puntos de interacción entre el sistema inmunológico y el nervioso permitirá en el futuro un diseño más racional de fármacos para tratar las enfermedades que resultan del desequilibrio entre dichos sistemas.

BIBLIOGRAFÍA

1. R. Sirera, C. Camps, and P. T. Sanchez. [Immunology, stress, depression and cancer]. *Psicooncología* 3 (1):35-48, 2006.
2. V. Solfrizzi, A. D'Introno, A. M. Colacicco, C. Capurso, O. Todarello, V. Pellicani, S. A. Capurso, G. Pietrarossa, V. Santamato, A. Capurso, and F. Panza. Circulating biomarkers of cognitive decline and dementia. *Clin.Chim.Acta* 364 (1-2):91-112, 2006.